

**ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA  
CON FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA: UNA REVISIÓN  
SISTEMÁTICA.**



Grado en Medicina Universitat Jaume I

Autora: Ángela Alonso Morillas

Tutora: Patrícia Palau i Sempio

Servicio de Cardiología HGUCS



## **TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA**

**EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A** hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG: “ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON FUNCIÓN SISTÓLICA PRESERVADA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA.”**

**ALUMNO/A:** ÁNGELA ALONSO MORILLAS

**DNI:** 45913557Z

**PROFESOR/A TUTOR/A:** PATRÍCIA PALAU I SAMPÍO

Fdo (Tutor/a): ..Patricia Palau i Sampedro....

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## RESUMEN

*Antecedentes y objetivos:* Más de la mitad de los pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca (IC) presentan una función sistólica preservada (ICFSp), sin embargo, existe poca evidencia acerca del tratamiento de la misma. Los pacientes con ICFSp presentan una mayor edad media, alta prevalencia de comorbilidad asociada y una importante reducción de su capacidad funcional (CF). Esta revisión pretende analizar los estudios publicados que se han llevado a cabo sobre ICFSp.

*Métodos:* Se efectuó una búsqueda en PubMed identificando aquellos ensayos clínicos (EC) y/o estudios observacionales, donde se hayan evaluado los efectos de cualquier estrategia terapéutica en la ICFSp. Los estudios incluidos debían detallar los criterios empleados para el diagnóstico de ICFSp.

*Resultados:* Tras una revisión sistemática minuciosa, ninguna de las estrategias terapéuticas demostró mejora del pronóstico en cuanto a reducción de morbilidad y mortalidad. Algunos grupos terapéuticos farmacológicos (diuréticos, perindopril, espironolactona) así como la terapia física demostraron una mejora de la CF y la calidad de vida en estos pacientes.

*Conclusiones:* Los estudios analizados hasta la fecha conviene tomarlos con cautela dado que incluyen pacientes muy heterogéneos, impidiendo la extrapolación de resultados a una población real de ICFSp. Por tanto, son necesarios nuevos EC cuyos pacientes cumplan los actuales criterios diagnósticos de ICFSp así como objetivos terapéuticos tan importantes como CF y calidad de vida.

*Palabras clave:* Insuficiencia cardiaca, insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada, estrategias terapéuticas, pronóstico.

## **ABSTRACT**

*Background and aims:* More than half of patients diagnosed with heart failure (HF) have preserved ejection fraction (HFpEF), however, there's little evidence about the treatment of this pathology. Patients with HFpEF have higher average age, high prevalence of associated comorbidity and an important reduction of functional capacity (FC). This review aims to analyze the published studies performed about HFpEF.

*Methods:* A systematic PubMed search was conducted, identifying those clinical trials (CT) and/or observational studies, in which the effects of any therapeutic strategy in HFpEF had been assessed. Studies were required to describe the criteria used for the diagnosis of HFpEF.

*Results:* After a thorough systematic review, none of the therapeutic strategies demonstrated an improvement of the prognosis in terms of reducing morbimortality. Some pharmacological therapeutic groups (diuretics, perindopril, spironolactone) as well as physical therapy demonstrated an improvement in FC and quality of life in these patients.

*Conclusions:* The analyzed studies so far should be read with caution, as they include very heterogeneous patients, preventing the extrapolation of results to a real population of HFpEF. Hence, new CT are required, whose patients meet the current diagnostic criteria of HFpEF as well as important therapeutic targets as FC and quality of life.

*Keywords:* Heart failure, heart failure with preserved ejection fraction, therapeutic strategies, prognosis.

## EXTENDED SUMMARY

Heart failure (HF) is one of the main causes of morbimortality worldwide and, about 50% of patients, have preserved systolic function, defined as a left-ventricular ejection fraction  $\geq 50\%$ . These patients have higher average age, are most frequently women and have high prevalence of associated comorbidity as arterial hypertension (AHT) and atrial fibrillation (AF). They are, therefore, patients with high associated comorbidity, that explains the difficulty for handling them. Moreover, they often have an increase in left-ventricular (LV) wall thickness (LVH) and/or increased left atrial (LA) size, and lots of them have impaired left ventricle filling or suction capacity: “diastolic dysfunction”.

Despite the increase in this pathology prevalence as well as its impact on functional capacity and quality of life, to date no pharmacological treatment has shown a significant reduction of mortality and/or hospital admission. This lack of therapeutic strategies makes necessary a systematic review to evaluate the therapeutic effects of different therapeutic strategies in HFpEF in terms of morbimortality, quality of life and functional capacity, being this the main purpose of this essay.

To this end, a systematic search of PubMed was made, selecting 43 studies. The studies had to be clinical trials (CT) or observational studies in which the effects of any therapeutic strategy in HFpEF had been assessed, up-to-date (from 2000 to present day), with the description of the criteria used for the diagnosis of HFpEF and with reported data about left-ventricular ejection fraction (LVEF).

Among the analyzed therapeutic strategies we found diuretics. Their use was associated with an improvement of congestion and functional capacity in HFpEF, in addition to a flare-up reduction. However, they have not shown an improvement of the prognosis of these patients. ARBs (angiotensin II receptor blockers) studies obtained different outcomes depending on the studied drug, so irbesartan didn't improve the prognosis of these patients, but candesartan did. On the other hand, neither had ACE (angiotensin-converting-enzyme) inhibitors an improvement of morbimortality as outcome, nor any of the two groups (ARBs and ACE inhibitors) improved functional capacity objectively.

Another of the major groups were beta-blockers. Nebivolol treatment seems to have a beneficial effect in heart failure reduced ejection fraction (HFrEF), nevertheless, the performed studies in HFpEF are not conclusive since the cut-off point for the definition of

this HF subgroup was a LVEF > 35%. Another beta-blocker, carvedilol, didn't improve the primary outcome either (cardiovascular death or HF hospital admission).

Patients with HFpEF in treatment with ivabradine showed a peak exercise heart rate reduction, accompanied by a reduction of maximal functional capacity. As for the treatment with mineralocorticoid-receptor-antagonists (MRA), it wasn't associated with a reduction in mortality, but it seems to improve functional capacity. Digoxin didn't obtain positive results neither, since treatment with this drug didn't improve mortality and hospital admissions in patients with HFpEF.

Some studies about the treatment with vasodilators in HFpEF were also analyzed. Sildenafil didn't reduce pulmonary artery pressures and didn't improve functional capacity or symptoms in these patients. As for nitrates, patients treated with isosorbide mononitrate showed a decrease in daily activity levels and didn't improve functional capacity or quality of life. Moreover, it's currently operational a study that will analyze treatment with LCZ696 in patients with HFpEF (PARAGON-HF), whose results are awaiting publication.

Finally, several studies about the treatment with physical therapies in HFpEF were examined, in which an improvement of function capacity and short-term quality of life were observed.

After consideration of all the outcomes from the selected studies, we concluded that there is not enough information to justify pharmacological treatment in patients with HFpEF, and the use of them usually attends to the treatment of their comorbidities (frequent in these patients), or to an extrapolation of outcomes from studies performed in HFrEF. Moreover, despite of being a clearly separated subtype of HF, HFpEF has problems on its definition, including patients with heart failure with mid-range ejection fraction (HFmrEF) in studies about HFpEF treatment. Furthermore some studies talk about subjective improvements, that must be objectively perceived in order to draw conclusions. We also have to bear in mind that exercise intolerance is the main manifestation in HFpEF, and it determines the symptoms and quality of life in these patients. However, studies to search for effective therapies that improve exercise tolerance and that would remarkably improve quality of life in these patients have not taken place.

In this way, we can conclude that there's no pharmacological group that improves the prognosis in HFpEF, but there are some groups that have shown an improvement of functional capacity; and that new studies with an appropriate demographic profile and correct diagnostic criteria for HFpEF are necessary. Moreover, more thorough studies about new therapeutic strategies are required in order to improve not only quality of life but also functional capacity, main aim for these patients.

## **ABREVIATURAS**

**ARAII:** Antagonistas del receptor de angiotensina II

**FA:** Fibrilación auricular

**FC:** Frecuencia cardiaca

**FEVI:** Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**HTA:** Hipertensión arterial

**IC:** Insuficiencia cardiaca

**ICFSmr:** Insuficiencia cardiaca con función sistólica moderadamente reducida

**ICFSp:** Insuficiencia cardiaca con función sistólica preservada

**ICFSr:** Insuficiencia cardiaca con función sistólica reducida

**IECA:** Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

**NT-proBNP:** Propéptido natriurético cerebral N-terminal

**NYHA:** New York Heart Association

**VO2:** Consumo pico de oxígeno

## 1. INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo (1). Alrededor del 50% de pacientes con insuficiencia cardíaca crónica presentan una función sistólica preservada (ICFSp) y esta se define como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)  $\geq 50\%$  (2-3). La prevalencia de este síndrome ha aumentado a lo largo de los últimos años, convirtiéndose en un problema de salud pública (3-4). Comparados con aquellos pacientes con IC con función sistólica reducida (ICFSr), los pacientes con ICFSp presentan una edad media mayor, son más frecuentemente mujeres y con mayor prevalencia de comorbilidades como hipertensión arterial (HTA) y fibrilación auricular (FA). (5) De forma característica, los pacientes con ICFSp presentan un aumento de las presiones intracardíacas de llenado, responsable en muchos de los casos del engrosamiento de la pared del ventrículo izquierdo (hipertrofia ventricular izquierda) y/o dilatación de la aurícula izquierda (5) y, muchos de ellos también muestran una alteración del llenado del ventrículo izquierdo, conocida como “disfunción diastólica”(4-5).

Al contrario que en la ICFSr, en la ICFSp no existe ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado una reducción significativa de mortalidad y/u hospitalizaciones. Así mismo, cabe subrayar que los pacientes con ICFSp son generalmente pacientes de edad avanzada, con baja capacidad funcional y baja calidad de vida (6), siendo por tanto necesaria la búsqueda de estrategias terapéuticas efectivas para aliviar los síntomas y mejorar su bienestar.

El aumento de la prevalencia de la ICFSp, junto con la falta de estrategias terapéuticas que hayan mostrado mejorar la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, hace necesaria una revisión sistemática con el objetivo de evaluar los efectos de los diferentes grupos terapéuticos en ICFSp, tanto en términos de morbilidad y mortalidad, como en términos de calidad de vida y capacidad funcional. Con este trabajo se pretende realizar una pequeña contribución a este debate.

## 2. MÉTODOS

Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed (MEDLINE) con el objetivo de identificar aquellos ensayos clínicos randomizados o grandes estudios observacionales que tuvieran como objetivo demostrar la efectividad en términos de morbilidad y mortalidad, calidad de vida o capacidad funcional de una estrategia terapéutica en pacientes con ICFSp. Se incluyeron todos los estudios que cumplieron los criterios de búsqueda desde el año 2000 hasta la actualidad. Los términos de búsqueda fueron combinaciones de los términos “heart failure”, “preserved ejection fraction”, “therapeutic strategies”,



“prognosis”, “mortality”, “morbidity”, “quality of life”, “functional capacity”, “diuretic”, “angiotensin-converting enzyme inhibitors”, “angiotensin II receptor antagonists”, “beta-blockers”, “digoxin”, “aldosterone receptor antagonists”, “vasodilators”, “ivabradine” “physical therapy”.

Los estudios incluidos en esta revisión debían detallar los criterios empleados para el diagnóstico de ICFSp y disponer de datos reportados de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Fueron resumidos cualitativamente 43 estudios con el fin de extraer información de efectividad (ver Tablas 1-6). Conviene resaltar que los estudios incluidos fueron heterogéneos en cuanto a la medida de los resultados obtenidos y tamaño muestral.

### **3. EFECTOS DE ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN ICFSp**

En la práctica clínica, al contrario de lo que ocurre en pacientes con ICFSr, son pocos los pacientes con ICFSp que reciben tratamiento con diuréticos, betabloqueantes, IECAs/ARAII o antialdosterónicos (7-9). Asimismo, en los casos en los que se prescriben estos grupos terapéuticos se pretende tratar comorbilidades cardiovasculares presentes (HTA, FA, diabetes mellitus, etc.). Es importante recalcar que los pacientes con ICFSp presentan una elevada comorbilidad asociada (diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, anemia, obesidad, HTA, FA, etc.), razón que explica la dificultad para el manejo terapéutico y la elevada morbimortalidad en estos pacientes (10-13).

Hasta la fecha actual, ningún tratamiento ha demostrado utilidad en términos de reducción de morbilidad o mortalidad en pacientes con ICFSp. El principal objetivo de este apartado será detallar la evidencia existente sobre cada una de las principales estrategias terapéuticas empleadas en IC para analizar sus efectos tanto sobre objetivos de pronóstico (mortalidad o morbilidad) como en otros objetivos clínicos (calidad de vida y capacidad funcional) en el subgrupo de pacientes que queremos analizar: ICFSp.

#### **3.1. DIURÉTICOS**

En 2002, Faris R revisó las evidencias que apoyaban el uso de diuréticos como parte del tratamiento de la IC (14). El tratamiento con diuréticos se asoció a una mejoría clínica en términos de reducción de congestión, mejora de la capacidad funcional y una reducción del número de reagudizaciones por IC. No obstante, no se pueden extraer conclusiones definitivas sobre la mejora de la mortalidad o rehospitalizaciones, ya que los estudios que se incluyeron en este meta-análisis no estaban diseñados para análisis de pronóstico. Por

tanto, la evidencia acerca del tratamiento con diuréticos en pacientes con ICFSp no ha mostrado mejorar el pronóstico de estos pacientes (5).

### **3.2. IECA/ARAI**

Tanto los IECA como los ARAII son fármacos con indicación clase IA en pacientes con ICFSr de acuerdo a las guías vigentes de IC (5), dado que han mostrado reducción de morbilidad.

Existen evidencias contradictorias acerca de los efectos del tratamiento con ARAII en los pacientes con ICFSp.

En la actualidad disponemos de dos grandes estudios que han analizado los efectos de los ARAII sobre los pacientes con ICFSp. El más reciente, publicado en 2008 por Massie et al. los autores concluyen que el uso de irbesartán no ha demostrado ser eficaz en la mejora del pronóstico de los pacientes con ICFSp (15). Por otra parte, a pesar de que el uso de candesartán en ICFSr ha demostrado una mejora de pronóstico (16), en la ICFSp no se observó reducción significativa del objetivo primario combinado (muerte y/o reingreso) (17). En este último estudio los autores concluyen que el candesartán se asoció a una reducción del objetivo secundario (reingresos por IC). No obstante, los resultados del CHARM-preserved trial conviene tomarlos con cautela dado que el punto de corte para analizar ICFSp fue de FEVI  $\geq 40\%$ . En ninguno de los ensayos clínicos relacionados con tratamientos mediante ARAII se analizó la capacidad funcional.

Como ocurre con los ARAII, también existen evidencias contradictorias respecto a una mejoría sintomática con el uso de IECAs. En un ensayo clínico piloto sobre el uso de perindopril en ICFSp (18) no se observó una mejoría del objetivo primario (morbimortalidad). En cambio, los autores refieren que los pacientes asignados al grupo de perindopril referían una mejora subjetiva de su capacidad funcional de acuerdo a la New York Heart Association (NYHA), sin medir parámetros objetivos de capacidad funcional.

### **3.3. BETABLOQUEANTES**

No hay evidencias suficientes para afirmar que el uso de betabloqueantes mejore los síntomas en sujetos con ICFSp (5, 19, 20). Nebivolol es un betabloqueante selectivo beta-1 con propiedades vasodilatadoras y bien tolerado en ancianos, que parece tener un efecto beneficioso en cuanto a reducción de morbilidad en pacientes con FEVI  $< 50\%$ . Van Veldhuisen et al. estudiaron los efectos de nebulol en pacientes con ICFSp e ICFSr, en términos de morbilidad. No obstante, no debemos extraer conclusiones definitivas

de este último estudio para pacientes con ICFSp dado que los autores tomaron como punto de corte para ICFSp una FEVI > 35% (con una FEVI media de 46%) (19).

Por otra parte, disponemos de los resultados del “Japanese Diastolic Heart Failure Study” (20). En este estudio se incluyeron un total de 245 pacientes con FEVI > 40%, aleatorizados a tratamiento con carvedilol o no, y tras un seguimiento medio de 3,2 años, el tratamiento con carvedilol no mejoró el objetivo primario (muerte cardiovascular o ingreso por IC) en estos pacientes. La capacidad funcional no se analizó en este ensayo clínico. De manera similar como hemos descrito en el uso de ARAII y nevigolol, estos resultados conviene tomarlos con cautela ya que el punto de corte de FEVI para ICFSp fue de > 40%.

### **3.4. IVABRADINA**

Hasta la fecha actual, no existe ningún estudio que haya analizado el efecto de la ivabradina sobre morbilidad en ICFSp.

Recientemente, Pal et al. analizaron el efecto de la reducción de la FC con ivabradina versus placebo sobre la capacidad funcional en pacientes con ICFSp. En este estudio, los pacientes asignados al tratamiento con ivabradina mostraron una reducción significativa de la FC en el máximo esfuerzo, así como una disminución de su capacidad funcional máxima frente al grupo que recibió placebo (21).

### **3.5. ANTIALDOSTERÓNICOS**

Pitt et al. realizaron un ensayo clínico sobre el uso de antialdosterónicos en pacientes con ICFSp. En él, no se objetivó que el uso de espironolactona se tradujera en una mejora del objetivo primario (mortalidad de causa cardiovascular, muerte cardíaca resucitada o rehospitalización por descompensación de IC) (22). Sin embargo, en un subanálisis del estudio anterior, el tratamiento con espironolactona en ICFSp sí se asoció con una mejora de la capacidad funcional que los autores atribuyen a la mejora de la función diastólica (E/e') durante el ejercicio (23).

### **3.6. DIGOXINA**

El uso de digoxina en pacientes con ICFSp fue estudiado por Ahmed et al. en un ensayo clínico en 2006 (24) que comparó el uso de digoxina vs placebo en esta población. Los resultados de este análisis demostraron que la digoxina no producía un efecto favorable en la historia natural de la ICFSp en pacientes con ritmo sinusal (en tratamiento con IECAs y

diuréticos), al no mejorar los objetivos primarios del estudio (hospitalización o mortalidad por causa cardiovascular). El punto de corte de FEVI para ICFSp fue de > 45%. En este estudio no se analizó el efecto de la digoxina sobre la capacidad funcional en estos pacientes.

### **3.7. VASODILATADORES**

La ICFSp que asocia frecuentemente con hipertensión pulmonar, que se define como el aumento de presión en las arterias pulmonares. Esta entidad médica ha aumentado su incidencia, siendo necesario conocer los tratamientos que puedan ayudar de forma combinada a estas patologías.

El sildenafil, potente vasodilatador de la circulación pulmonar, fue analizado en 2015 por Hoendermis et al. (25). En este ensayo clínico los autores concluyen que el uso de sildenafil como parte del tratamiento de estos pacientes no se asoció a una reducción de las presiones arteriales pulmonares (objetivo primario) ni mejoró otros parámetros hemodinámicos o clínicos, como capacidad funcional o síntomas, en estos pacientes con ICFSp, cuya hipertensión pulmonar era predominantemente postcapilar. Otro estudio sobre este fármaco fue el realizado por Redfield M.M. et al. (26). Analizó en 2013 el efecto de sildenafil en la capacidad funcional y estado clínico en pacientes con ICFSp. El objetivo primario de este ensayo clínico fue analizar cambios en la capacidad funcional tras 24 semanas de tratamiento. Los investigadores concluyeron que la terapia con sildenafil no produce una alteración de la capacidad funcional ni la clínica en los pacientes con ICFSp.

Los nitratos han sido prescritos de forma empírica en la ICFSp con el objetivo de mejorar la tolerancia al ejercicio de estos pacientes. El ensayo clínico realizado por Redfield et al. en 2015 comparó el efecto del mononitrato de isosorbide vs placebo en las actividades de la vida diaria de pacientes con ICFSp. Los pacientes con ICFSp que recibieron mononitrato de isosorbide presentaron un descenso de los niveles de actividad diaria (no se alcanzó el objetivo primario) y no mejoraron su capacidad funcional, los scores de calidad de vida, ni los niveles de NT-proBNP, en comparación con los pacientes tratados con placebo (27).

### **3.8. LCZ696**

El compuesto LCZ696 es una asociación de dos fármacos: valsartán (ARAI) y sacubitril (inhibidor de la neprilisina). PARAGON-HF (Efficacy and Safety of LCZ696 Compared to Valsartan, on Morbidity and Mortality in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction (PARAGON-HF): ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01920711) es un ensayo clínico

randomizado, en marcha actualmente, que pretende evaluar el efecto del LCZ696 en comparación con valsartán en cuanto a la reducción de los objetivos primarios muerte por causa cardiovascular y hospitalizaciones en ICFSr. Los resultados de este estudio aún no han sido publicados, aunque se espera que se difundan en el plazo de dos años.

El estudio PARADIGM-HF (28), publicado este mismo año, se corresponde con el equivalente en ICFSr. Este ensayo clínico a gran escala concluyó que el tratamiento con LCZ696 en pacientes con ICFSr mostraba superioridad con respecto al enalapril (tratamiento estándar actual), tanto en el objetivo primario (muerte cardiovascular y rehospitalización por IC) como en la mortalidad global por cualquier causa.

### **3.9. TERAPIAS FÍSICAS**

Las guías actuales recomiendan integrar el ejercicio físico como parte del tratamiento de IC con una evidencia clase IA en la IC fruto de los resultados de grandes estudios publicados en ICFSr (29-31). Hasta la fecha varios estudios piloto han analizado los efectos de las diferentes terapias físicas en la ICFSr, donde se ha observado una mejora de la capacidad funcional y la calidad de vida a corto plazo (32-40). Sin embargo, actualmente no disponemos de grandes estudios en los que se haya ahondado en los efectos del entrenamiento físico en pronóstico o en la mejora de capacidad funcional a medio-largo plazo en ICFSr.

## **4. DISCUSIÓN**

Actualmente no se dispone de información suficiente para justificar el tratamiento farmacológico en ICFSr, ya que ninguna evidencia científica ha demostrado una mejoría de la morbimortalidad en esta población.

Como se ha descrito anteriormente, el tratamiento de la ICFSr incluye varios grupos de fármacos que conforman diferentes escalones terapéuticos. Estos fármacos, sin embargo, no parecen mejorar la morbimortalidad cuando se emplean en ICFSr, ni tampoco reducir el número de ingresos de estos pacientes. A pesar de que el tratamiento con diuréticos parece mejorar la congestión y la capacidad funcional, su uso no ha demostrado una mejora del pronóstico de los pacientes con ICFSr. El tratamiento con ARAII tampoco parece brindar una mejoría pronóstica, y lo mismo ocurre cuando se analiza el tratamiento con IECAs, a pesar de que algunos estudios defienden una mejora subjetiva de la capacidad funcional con perindopril.

El uso de ivabradina ha sido planteado recientemente como un posible tratamiento para ICFSr, observándose una reducción de la FC en el máximo esfuerzo y de la capacidad

funcional máxima en el estudio dirigido por Pal et al. (21). Una mejora de la capacidad funcional también se ha observado en los pacientes en tratamiento con espironolactona, a pesar de que este fármaco no ha demostrado reducir el número de ingresos ni la mortalidad asociada a la ICFSp. El uso de digoxina tampoco parece generar un efecto mejorable en la historia natural de esta patología. Lo mismo ocurrió con el tratamiento con sildenafil, que no mostró reducciones considerables de la presión pulmonar, y con otros vasodilatadores como mononitrato de isosorbide que no consiguieron mejorar la capacidad funcional de estos pacientes. Sí que ha demostrado ser un abordaje beneficioso en el tratamiento de ICFSp la terapia física, mejorando la capacidad funcional y la calidad de vida. Aún no se pueden extraer conclusiones respecto al tratamiento con LCZ696 en ICFSp.

El uso de estos fármacos suele responder al tratamiento de algunas de las comorbilidades que se asocian a ICFSp o a la extrapolación de resultados obtenidos en ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardiaca sistólica. Aunque los criterios diagnósticos de ICFSr están claros ( $FEVI < 40\%$ ), parece que la ICFSp cuenta con problemas en su definición, incluyendo pacientes con FEVI intermedias entre ambas entidades ( $FEVI 40-49\%$ ). Esta falta de acuerdo ha conducido a la inclusión de pacientes con ICFSmr ( $FEVI 40-49\%$ ) en ensayos que buscaban estudiar aquellos que preservaban la función sistólica. Por lo tanto, se presenta como una necesidad la correcta clasificación de los pacientes para poder realizar recomendaciones adecuadas y mejor dirigidas. Por otro lado, algunos de los ensayos clínicos citados en esta revisión hablaban de mejoras subjetivas en los parámetros estudiados, que deberían ser objetivados para poder extraer información basada en la evidencia científica.

La prevalencia de ICFSp está en aumento, y actualmente el porcentaje de pacientes con este síndrome se corresponde con alrededor del 50% o más de pacientes diagnosticados de IC. La prevalencia global se estima entre el 1.1-5.5% según Carolyn S.P. et al. (41). Esta patología es más frecuente en pacientes ancianos y en el sexo femenino, por lo que la mayor esperanza de vida de este sexo junto con el envejecimiento poblacional convierte la ICFSp en una entidad con una amplia población susceptible de enfermedad. Las comorbilidades que suelen asociarse a la ICFSp presentan una elevada prevalencia que sigue en aumento, como la HTA, la diabetes mellitus o la FA (acompañadas o no de hipertrofia ventricular izquierda o dilatación de la aurícula izquierda).

Las dificultades inherentes a la hora de hacer un diagnóstico certero de ICFSp, la falta de estandarización de los criterios diagnósticos, y el potencial riesgo de error diagnóstico que presentan estos pacientes, a menudo ancianos, obesos o con un mal estado físico,

limita la precisión de los estudios sobre las estrategias terapéuticas y las conclusiones extraíbles de ellos.

Los criterios que deberían seguirse para el diagnóstico de ICFSp serían en primer lugar la presencia de signos o síntomas de IC. La confirmación de una FEVI  $\geq 50\%$  y un volumen de ventrículo izquierdo al final de la diástole  $< 97 \text{ ml/m}^2$  serían el segundo criterio. El tercer criterio diagnóstico vendría dado por la presencia de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo demostrada por ecodoppler o determinación de niveles plasmáticos de péptido natriurético (41).

Finalmente, debemos tener en cuenta que la principal manifestación y el mayor determinante de los síntomas y la calidad de vida en ICFSp yace en la intolerancia al ejercicio. Muchos pacientes con ICFSp sufren una gran limitación en las actividades de la vida diaria y no son capaces de andar a un ritmo normal durante periodos cortos de tiempo. Esta limitación puede medirse de forma objetiva con el consumo pico de oxígeno ( $\text{VO}_2$ ) durante la prueba de esfuerzo metabólico, donde se observaría una reducción en el pico de  $\text{VO}_2$  similar o incluso mayor a la de los pacientes con ICFSr (42). A pesar de las limitaciones de la capacidad funcional y de la importancia de este resultado clínico para los pacientes, no ha recibido la atención que requiere como factor importante en la búsqueda de terapias efectivas en ICFSp (41). Por lo tanto, la investigación de terapias que favorezcan la mejora de la tolerancia al ejercicio en estos pacientes se postula como un objetivo terapéutico esencial en el abordaje de este síndrome, ya que a pesar de no disponer de tratamientos que reduzcan la mortalidad en ICFSp, sí permitiría mejorar su calidad de vida de forma notable (43).

## **5. CONCLUSIONES**

Hasta la fecha actual, no existe ningún grupo farmacológico que haya demostrado mejorar el pronóstico en la ICFSp. Algunos grupos han demostrado mejorar capacidad funcional.

Es importante recalcar que se trata de una población cuya edad media es avanzada y que asocia una elevada comorbilidad, por ello es necesario diseñar futuros estudios que incluyan a población con perfil clínico similar. Por otra parte, conviene redefinir los principales objetivos para el manejo de estos pacientes y tener en cuenta que los objetivos de calidad de vida y capacidad funcional constituyen un pilar fundamental en este perfil de población.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Mosterd A, Hoes AW. Clinical epidemiology of heart failure. *Heart* 2007; 93: 1137-46.
- [2] Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett JC Jr, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic. *JAMA* 2003; 289: 194-202.
- [3] Lam CS, Donal E, Kraigher-Krainer E, et al. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 18-28.
- [4] Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-259.
- [5] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129-200.
- [6] Fukuta H, Goto T, Wakami K, Othe N. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23:78-85.
- [7] Maggioni AP, Anker SD, Dahlström U, Filippatos G, Ponikowski P, Zannad F, Amir O, Chioncel O, Leiro MC, Drozd J, Erglis A, Fazlibegovic E, Fonseca C, Fruhwald F, Gatzov P, Goncalvesova E, Hassanein M, Hradec J, Kavaliuniene A, Lainscak M, Logeart D, Merkely B, Metra M, Persson H, Seferovic P, Temizhan A, Tousoulis D, Tavazzi L. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12 440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:1173-1184.
- [8] Solomon SD, Zile M, Pieske B, Voors A, Shah A, Kraigher-Krainer E, Shi V, Bransford T, Takeuchi M, Gong J, Lefkowitz M, Packer M, McMurray JJ. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:1387-1395
- [9] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-1392.
- [10] Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, Fraser AG, Diez J, Solomon SD, Smiseth OA, Guazzi M, Lam CSP, Maggioni AP, Tschope C, Metra M, Hummel SL, Edelmann F, Ambrosio G, Stewart Coats AJ, Filippatos GS, Gheorghiade M, Anker SD, Levy D, Pfeffer MA, Stough WG, Pieske BM. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014;35:2797-2815.



- [11] Ferrari R, Böhm M, Cleland JGF, Palus WJS, Pieske B, Rapezzi C, Tavazzi L. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015;17:665–671.
- [12] Ather S, Chan W, Bozkurt B, Aguilar D, Ramasubbu K, Zachariah AA, Wehrens XHT, Deswal A. Impact of noncardiac comorbidities on morbidity and mortality in a predominantly male population with heart failure and preserved versus reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:998–1005
- [13] Henkel DM, Redfield MM, Weston SA, Gerber Y, Roger VL. Death in heart failure: a community perspective. *Circ Heart Fail* 2008;1:91–97.
- [14] Faris R, Flather M, Purcell H, Henein M, Poole-Wilson P, Coats A. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002;82:149–158.
- [15] Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, Komajda M, McKelvie R, Zile MR, Anderson S, Donovan M, Iverson E, Staiger C, Ptaszynska A. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008;359: 2456–2467.
- [16] McMurray JJ V, Ostergren J, Swedberg K, Granger CB, Held P, Michelson EL, Olofsson B, Yusuf S, Pfeffer MA. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003;362:767–
- [17] Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ V, Michelson EL, Olofsson B, Ostergren J. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003;362:777–781.
- [18] Cleland JGF, Tendera M, Adamus J, Freemantle N, Polonski L, Taylor J. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006;27:2338–2345.
- [19] Van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Böhm M, Anker SD, Babalis D, Roughton M, Coats AJS, Poole-Wilson PA, Flather MD. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2150–2158.
- [20] Yamamoto K, Origasa H, Hori M, Investigators JD. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-HFS). *Eur J Heart Fail* 2013;15:110-8.
- [21] Pal N, Sivaswamy N, Mahmood M, Yavari A, Rudd A, Singh S, Dawson DK, Francis JM, Dwight JS, Watkins H, Neubauer S, Frenneaux M, Ashrafian H. Effect of selective heart

- rate slowing in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2015;132:1719-25.
- [22] Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, Boineau R, Anand IS, Claggett B, Clausell N, Desai AS, Diaz R, Fleg JL, Gordeev I, Harty B, Heitner JF, Kenwood CT, Lewis EF, O'Meara E, Probstfield JL, Shaburishvili T, Shah SJ, Solomon SD, Sweitzer NK, Yang S, McKinlay SM. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014;370:1383–1392
- [23] Kosmala W, Rojek A, Przewlocka-Kosmala M, Wright L, Mysiak A, Marwick TH. Effect of Aldosterone Antagonism on Exercise Tolerance in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 25 de octubre de 2016;68(17):1823-34.
- [24] Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, Zile MR, Young JB, Kitzman DW, Love TE, Aronow WS, Adams KF, Gheorghiade M. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006;114:397–403.
- [25] Hoendermis ES, Liu LCY, Hummel YM, Meer P van der, Boer RA de, Berger RMF, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *European Heart Journal.* 2015;36(38):2565-73.
- [26] Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1268–77.
- [27] Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, Koepp GA, Borlaug BA, Chen HH, et al. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *New England Journal of Medicine.* 2015;373(24):2314-24.
- [28] Solomon SD, Claggett B, Desai AS, Packer M, Zile M, Swedberg K, et al. Influence of Ejection Fraction on Outcomes and Efficacy of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction CLINICAL PERSPECTIVE. *Circulation: Heart Failure.* 1 de marzo de 2016;9(3):e002744.
- [29] Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4: CD003331. doi: 10.1002/14651858.CD003331.pub4.
- [30] Smart NA, Giallauria F, Dieberg G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013;167:1502-7.

- [31] Smart NA, Dieberg G, Giallauria F. Functional electrical stimulation for chronic heart failure: a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2013; 167: 80-6.
- [32] Palau P, Núñez E, Domínguez E, Sanchis J, Núñez J. Physical therapy in heart failure with preserved ejection fraction: A systematic review. *European Journal of Preventive Cardiology.* 8 de diciembre de 2014;2047487314562740.
- [33] Alves AJ, Ribeiro F, Goldhammer E, et al. Exercise training improves diastolic function in heart failure patients. *Med Sci Sports Exerc* 2012; 44: 776–785.
- [34] Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1780–1791.
- [35] Gary R. Exercise self-efficacy in older women with diastolic heart failure: Results of a walking program and education intervention. *J Gerontol Nurs* 2006; 32: 31–39.
- [36] Karavidas A, Driva M, Parissis JT, et al. Functional electrical stimulation of peripheral muscles improves endothelial function and clinical and emotional status in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Am Heart J* 2013; 166: 760–767.
- [37] Palau P, Domínguez E, Nuñez E, et al. Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2014; 21: 1465–1473.
- [38] Kitzman DW, Brubaker PH, Morgan TM, et al. Exercise training in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled, single-blind trial. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 659–667.
- [39] Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: A randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 584–592.
- [40] Smart NA, Haluska B, Jeffriess L, et al. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: A randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congest Heart Fail* 2012; 18: 295–301.
- [41] Lam CSP, Donal E, Kraigher-Krainer E, Vasan RS. Epidemiology and clinical course of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* enero de 2011;13(1):18-28.
- [42] Haykowsky M, Brubaker P, Kitzman D. Role of physical training in heart failure with preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2012; 9:106-6.

- [43] Lampert BC, Abraham WT. If Exercise Is the Best Medicine, Should Medicine Be More Focused on Exercise in HFpEF? *Journal of the American College of Cardiology*. 25 de octubre de 2016;68(17):1835-7.

## 7. FIGURAS

**TABLA 1. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS FARMACOLÓGICAS EN ICFSp**

ESTUDIO	N	FEVI	ESTRATEGIA TERAPÉUTICA	DISEÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Faris R. et al. (14)	928	<20-65%	Diuréticos	Meta-análisis	<b>Primarios:</b> Morbilidad y mortalidad  <b>Secundarios:</b> Empeoramiento tras retirada de diuréticos. Mejora capacidad ejercicio. Síntomas y calidad de vida	Mejora clínica y de capacidad funcional. Disminución reagudizaciones de causa CV. Mortalidad y reingresos: No valorables por no estar diseñado para análisis de pronóstico.
Massie M.D. et al. (15)	4128	≥ 45%	Irbesartán	Ensayo clínico	<b>Primario:</b> Objetivo combinado de mortalidad por cualquier causa o ingreso por IC.  <b>Secundarios:</b> Muerte por IC. Ingreso por IC. muerte por cualquier causa y causa CV. Calidad de vida	Irbesartán no produce una mejora de los objetivos estudiados en pacientes con ICFSp.
CHARM-preserved (17)	3023	> 40%	Candesartán	Ensayo clínico	<b>Primario:</b> Objetivo combinado de mortalidad CV o ingreso por IC.  <b>Secundarios:</b> Mortalidad CV. Mortalidad (cualquier causa). Ingreso por IC. IAM no fatal. Ictus no fatal. Revascularización coronaria.	No se observó reducción significativa del objetivo primario combinado muerte y/o reingreso. Reducción del objetivo secundario reingreso por IC. No extrapolable por punto de corte inadecuado.
PEP-CHF (18)	850	> 40-50%	Perindopril	Ensayo clínico	<b>Primario:</b> Objetivo combinado de mortalidad (cualquier causa) o ingreso por IC.  <b>Secundarios:</b> Mortalidad (cualquier causa). Mortalidad CV. Ingreso por IC. Cambios en NYHA. Aumento tratamiento diurético.	No se observó mejora del objetivo primario. Los autores defienden una mejora subjetiva de la capacidad funcional de acuerdo a la NYHA de los pacientes en el grupo perindopril.
SENIORS (19)	2111	> 35%	Nevibolol	Ensayo clínico	<b>Primario:</b> Objetivo combinado de mortalidad (cualquier causa) o ingreso por IC.  <b>Secundarios:</b> Mortalidad (cualquier causa). Mortalidad CV. Ingreso por IC. Ingreso (cualquier causa)	Se observó una respuesta a nevigolol similar para ambos grupos (ICFSp y ICFSr). No podemos extraer conclusiones definitivas debido al punto de corte de FEVI.
Japanese Diastolic Heart Failure Study (20)	245	> 40%	Carvedilol	Ensayo clínico	<b>Primario:</b> Objetivo combinado de mortalidad CV o ingreso por IC.  <b>Secundarios:</b> Mortalidad (cualquier causa). Empeoramiento NYHA. Aumento BNP. Ingreso por IC. Modificación tratamiento.	El tratamiento con carvedilol no mejoró el objetivo primario. Punto de corte inadecuado para ICFSp.

**TABLA 2. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS FARMACOLÓGICAS EN ICFSp**

ESTUDIO	N	FEVI	ESTRATEGIA TERAPÉUTICA	DISEÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
Pal N. et al. (21)	65	≥ 50 %	Ivabradina	Ensayo clínico	<p><b>Primario:</b> Cambios en consumo pico de VO<sub>2</sub>.</p> <p><b>Secundarios:</b> Cambios en doppler E/e'. Niveles BNP. Calidad de vida.</p>	Los resultados no apoyan el uso de ivabradina como estrategia general en ICFSp. El grupo asignado al tratamiento con ivabradina mostró una reducción significativa de FC en máximo esfuerzo así como disminución de su capacidad funcional máxima.
Pitt et al. (22)	3445	≥ 45 %	Espironolactona	Ensayo clínico	<p><b>Primario:</b> Objetivo combinado de mortalidad CV, paro cardíaco interrumpido o ingreso por IC.</p> <p><b>Secundarios:</b> Mortalidad (cualquier causa). Ingreso (cualquier causa). Hiperkalemia. Hipokalemia. Aumento creatinina plasmática.</p>	No se observó una reducción significativa de la incidencia del objetivo primario.
Kosmala W. et al. (23)	150	> 50%	Espironolactona	Ensayo clínico	<p><b>Primarios:</b> Coobjetivos primarios de cambio en capacidad de ejercicio a los 6 meses y en E/e' en ejercicio.</p> <p><b>Secundarios:</b> Cambios en respuesta de presión arterial en ejercicio y deformación miocárdica longitudinal postratamiento.</p>	El tratamiento con espironolactona parece mejorar la capacidad funcional al mejorar la función diastólica (E/e') durante el ejercicio.
Ahmed A. et al. (24)	988	> 45%	Digoxina	Ensayo clínico	<p><b>Primario:</b> Objetivo combinado de ingreso por IC o mortalidad CV.</p> <p><b>Secundarios:</b> Mortalidad (cualquier causa). Ingreso (cualquier causa).</p>	No mejoró los objetivos primarios. La digoxina no produce un efecto favorable en la historia natural de ICFSp en pacientes con ritmo sinusal (en tratamiento con IECAs + diuréticos).
Hoendermis E.S. et al. (25)	52	≥ 45 %	Sildenafil	Ensayo clínico	<p><b>Primario:</b> Cambios en las presiones arteriales pulmonares.</p> <p><b>Secundarios:</b> Cambios en presión de enclavamiento arterial pulmonar. Capacidad funcional. Gasto cardíaco.</p>	No se produjo mejoría del objetivo primario ni de otros parámetros hemodinámicos o clínicos como la capacidad funcional en pacientes con este tratamiento e ICFSp.
Redfield M.M. et al. (26)	216	≥ 50 %	Sildenafil	Ensayo clínico	<p><b>Primario:</b> Cambios en consumo pico de oxígeno tras 24 semanas de terapia.</p> <p><b>Secundarios:</b> Cambios en test de la marcha. Cambios en score basado en mortalidad, ingreso CV y calidad de vida.</p>	La terapia con sildenafil no produce una alteración de la capacidad funcional ni la clínica en los pacientes con ICFSp.

**TABLA 3. ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS FARMACOLÓGICAS EN ICFSp**

ESTUDIO	N	FEVI	ESTRATEGIA TERAPÉUTICA	DISEÑO	OBJETIVOS	RESULTADOS
NEAT-HFpEF (27)	110	≥ 50 %	Mononitrato de isosorbide	Ensayo clínico	<p><b>Primario:</b> Niveles de actividad diaria.</p> <p><b>Secundarios:</b> Capacidad funcional. Calidad de vida. Test de la marcha. Niveles NT-proBNP.</p>	Los pacientes que recibieron el fármaco presentaron un descenso de los niveles de actividad diaria. No mejoraron capacidad funcional, scores de calidad de vida ni niveles NT-proBNP en comparación con grupo control.
PARAGON-HF	≈4600	≥ 45 %	LCZ696	Ensayo clínico	<p><b>Primario:</b> Objetivo combinado de mortalidad CV o ingreso por IC.</p> <p><b>Secundarios:</b> Calidad de vida. Capacidad funcional.</p>	

**TABLA 4. TERAPIAS FÍSICAS EN ICFSp**

ESTUDIO	N	FEVI	FRCV/comorbilidades	ESTRATEGIA	FRECUENCIA Y DURACIÓN	OBJETIVOS	RESULTADOS
Alves et al (33), 2012	31	≥55%	HTA 68%, FA 3%, DM 35%, Historia EC 32%. IMC <sub>m</sub> 31 kg/m <sup>2</sup>	Entrenamiento aeróbico por intervalos (ciclismo/cinta ergométrica)	3 días/semana, 24 semanas	FEVI, capacidad funcional, función diastólica	<b>C. Funcional:</b> ↑ METs 8%.  <b>Ecocardiografía:</b> ↑ FEVI 2,3%, ↑ E/A ratio 13%, ↓ DT 6%.
Edelmann et al. (34), 2011	64	≥50%	HTA 86%, tabaquismo 56%, Hiperlipidemia 47%, DM 14%. IMC <sub>m</sub> 31 kg/m <sup>2</sup>	Entrenamiento aeróbico continuo (ciclismo) + entrenamiento resistencia.	2-3 días/semana, 12 semanas	<b>Primario:</b> Capacidad funcional  <b>Secundarios:</b> Calidad de vida, función diastólica, FEVI, biomarcadores pronósticos	<b>C. Funcional:</b> ↑ pico VO <sub>2</sub> 16%, ↑ 6MWD 4.4%.  <b>Calidad de vida:</b> ↑ QoL (SF-36) 22%.  <b>Ecocardiografía:</b> ↓ E/e' ratio 19%, VAI 13.3%.  <b>Biomarcadores:</b> ↓ Procolageno tipo I 2.5% , no cambios significativos niveles NT-proBNP.
Gary (35), 2006	28	≥45%	No registrado	Entrenamiento aeróbico continuo (caminar)	3 días/semana, 12 semanas	Capacidad funcional (6MWD), calidad de vida	<b>C. Funcional:</b> ↑ 6MWD 24.2%.  <b>Calidad de vida:</b> ↑ QoL (MLHFQ) 42%.
Karavidas et al. (36), 2013.	30	>50%	HTA 100%, FA 40%, Tabaquismo 13%, Hiperlipidemia 67%, DM 47%	Estimulación eléctrica funcional	5 días/semana, 6 semanas	<b>Primario:</b> Función endotelial  <b>Secundarios:</b> Capacidad funcional, calidad de vida, estado emocional, función diastólica, biomarcadores pronósticos	<b>C. Funcional:</b> ↑ 6MWD 23.5%.  <b>Calidad de vida:</b> ↑ QoL: MLHFQ 62.5% y KCCQ 38.2%.  <b>Ecocardiografía:</b> No cambios significativos.  <b>Biomarcadores:</b> No cambios significativos en niveles de BNP.  <b>Otros objetivos:</b> ↑ DMF arteria braquial 56.6%, ↑ escalas BDI y SDS 45.8% y 23.3%.



**TABLA 5. TERAPIAS FÍSICAS EN ICFSp**

ESTUDIO	N	FEVI	FRCV/comorbilidades	ESTRATEGIA	FRECUENCIA Y DURACIÓN	OBJETIVOS	RESULTADOS
Palau et al. (37), 2014	26	>50%	HTA 96%, FA 35%, Tabaquismo 42%, Hiperlipidemia 89%, DM 58%, Historia EC 46%. IMC <sub>m</sub> 31 kg/m <sup>2</sup> FG <sub>m</sub> 58.5 ml/min	Entrenamiento respiratorio	7 días/semana, 12 semanas	<b>Primario:</b> Capacidad funcional  <b>Secundarios:</b> Calidad de vida, función diastólica, biomarcadores pronósticos, eficiencia ventilatoria	<b>C. Funcional:</b> ↑ pico VO <sub>2</sub> 28.3%, ↑ 6MWD 12.7%, ↑ METs 23.7%. <b>Calidad de vida:</b> ↑ QoL (MLWHFQ) 26.8%. <b>Ecocardiografía:</b> No cambios significativos. <b>Biomarcadores:</b> No cambios significativos en niveles NT-proBNP ni CA125. <b>Otros objetivos:</b> ↓ pendiente VE/VCO <sub>2</sub> 16.1%.
Kitzman et al. (38), 2010	46	>50%	HTA 68%, FA 4%, DM 17%. IMC <sub>m</sub> 30 kg/m <sup>2</sup>	Entrenamiento aeróbico continuo (ciclismo/caminar)	3 días/semana, 16 semanas	<b>Primario:</b> Capacidad funcional  <b>Secundarios:</b> Calidad de vida, función diastólica, FEVI, biomarcadores, eficiencia ventilatoria	<b>Capacidad funcional:</b> ↑ pico VO <sub>2</sub> 16.7%, ↑ 6MWD 11%. <b>Calidad de vida:</b> ↑ QoL física (MLHFQ) 31.3%. <b>Ecocardiografía:</b> No cambios significativos. <b>Biomarcadores:</b> No cambios significativos en niveles BNP o norepinefrina. <b>Otros objetivos:</b> No cambios significativos en escala CES-D ni pendiente VE/VCO <sub>2</sub> .
Kitzman et al. (39), 2013	54	≥50%	HTA 89%, Tabaquismo 49%, DM 24%. IMC <sub>m</sub> 30 kg/m <sup>2</sup>	Entrenamiento aeróbico continuo (ciclismo/caminar +ergometría aislada de brazo)	3 días/semana, 16 semanas	<b>Primarios:</b> Función endotelial, distensibilidad arterial, pico VO <sub>2</sub>  <b>Secundarios:</b> calidad de vida, función diastólica, FEVI, eficiencia ventilatoria	<b>Capacidad funcional:</b> ↑ pico VO <sub>2</sub> 11.3%, ↑ 6MWD 8.7%. <b>Calidad de vida:</b> ↑ QoL física y emocional (SF-36) 31.3 y 31.7%. <b>Ecocardiografía:</b> No cambios significativos. <b>Otros objetivos:</b> No cambios significativos en función endotelial o dilatación arterial ni en pendiente VE/VCO <sub>2</sub> .

**TABLA 6. TERAPIAS FÍSICAS EN ICFSp**

ESTUDIO	N	FEVI	FRCV/comorbilidades	ESTRATEGIA	FRECUENCIA Y DURACIÓN	OBJETIVOS	RESULTADOS
Smart et al. (40), 2012	30	>45%	HTA 30%, Tabaquismo 40%, DM 16%. IMC <sub>m</sub> 31.1 kg/m <sup>2</sup>	Entrenamiento aeróbico continuo (ciclismo)	3 días/semana, 16 semanas	Capacidad funcional, calidad de vida, función diastólica, FEVI, eficiencia ventilatoria	<p><b>Capacidad funcional:</b> ↑ pico VO<sub>2</sub> 24.6%.</p> <p><b>Calidad de vida:</b> No cambios significativos QoL (MLHFQ)-</p> <p><b>Ecocardiografía:</b> No cambios significativos.</p> <p><b>Otros objetivos:</b> ↓ pendiente VE/VC02 12.7%, no cambios significativos en escala Hare-Davis.</p>

**ABREVIATURAS:** 6MWT, distancia andada en 6 minutos; BNP, péptido natriurético cerebral; BDI, Beck Depression Inventory; CA125, antígeno carbohidrato 125; CES-D, Centre for Epidemiological Studies Depression survey; CV, cardiovascular; DM, diabetes mellitus; DMF, dilatación mediada por flujo; DT, tiempo de deceleración; EC, enfermedad coronaria; E/e' ratio; ratio de la onda E mitral y onda e'; FA, fibrilación auricular; FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo; FG<sub>m</sub>, filtrado glomerular medio; FRCV, factores de riesgo cardiovascular; HTA, hipertensión arterial; IAM, infarto agudo de miocardio; IC, insuficiencia cardíaca; ICFSp, insuficiencia cardíaca función sistólica preservada; ICFSr, insuficiencia cardíaca función sistólica reducida; IECAs: inhibidores enzima convertidora angiotensina; IMC<sub>m</sub>, índice de masa corporal medio; KCCQ, Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; METs, equivalentes metabólicos; MLWHQ, Minnesota Living With Heart failure Questionnaire; N, grupo; NT-proBNP, propéptido natriurético cerebral N-terminal; NYHA, New York Heart Association; QoL, calidad de vida; SDS scale, Zung self-rating depression scale; SF-36, 36-item Short Form Health Survey; VAI, volumen auricular izquierdo; VC02, producción de CO<sub>2</sub>; VE, ventilación; VO<sub>2</sub>, consumo de oxígeno.